

**PATRÍCIA MARTINELLI DE LUCENA**

**RETOCOLITE ULCERATIVA INESPECÍFICA:  
RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO DA  
LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão no Curso de Graduação em  
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS**

**1998**

**PATRÍCIA MARTINELLI DE LUCENA**

**RETOCOLITE ULCERATIVA INESPECÍFICA:  
RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO DA  
LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão no Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Dr. Edson José Cardoso**

**Orientador: Dr. Luiz Alberto Gastaldi**

**FLORIANÓPOLIS**

**1998**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por serem meus pais.

Aos meus irmãos, por me agüentarem nos últimos anos.

Ao Dr. Luiz Alberto Gastaldi, pela orientação.

À nossa Nádia, que me mostrou a luz no fim do túnel.

À Lúcia, pelo trabalho, compreensão e amizade.

Aos professores, doutores Antônio Carlos Scaramello e Suely Grossemann Mattosinho, pelo auxílio na elaboração deste trabalho.

Aos amigos, médicos e a todas as pessoas que, de um modo ou de outro, acompanharam, incentivaram e ajudaram nesta etapa.

## ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	04
2.OBJETIVO.....	05
3.MÉTODO.....	06
4.RELATO DE CASO.....	07
5.REVISÃO DA LITERATURA.....	20
6.DISSCUSSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	36
RESUMO.....	39
SUMMARY.....	40
APÊNDICE.....	41

## 1. INTRODUÇÃO

A doença intestinal inflamatória tem sido, atualmente, considerada um diagnóstico não raro nos pacientes pediátricos. A retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), juntamente com a doença de Crohn, forma o grupo das doenças intestinais inflamatórias.

De fato, cerca de 20% dos casos de RCUI são diagnosticados antes dos 20 anos de idade, sendo que 67% destes pacientes têm seu início sintomatológico entre os 4 e os 13 anos de idade.

Embora a RCUI venha sendo mais diagnosticada, é comum haver dificuldade em se fazer o diagnóstico precoce da doença na criança.

Devido ao fato da principal sintomatologia da doença ser um quadro diarreico, muitas vezes o diagnóstico é feito erroneamente, sendo confundido com outras doenças, como parasitoses e infecções intestinais.

Normalmente, ocorre um atraso no diagnóstico, o que também retarda o tratamento e pode trazer consequências para o paciente.

A RCUI é uma doença que ainda não tem tratamento clínico específico, mas o início precoce do mesmo pode ajudar bastante os pacientes, possibilitando uma remissão dos sintomas e dando-lhes uma melhor qualidade de vida.

O presente trabalho visa dar informações sobre a doença, incluindo tópicos sobre quadro clínico, diagnóstico e tratamento, objetivando informar os médicos de que a RCUI na faixa etária pediátrica não é entidade rara e que deve sempre ser considerada frente a um quadro de colite de repetição sem causa definida.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de paciente pediátrico portador de retocolite ulcerativa inespecífica e fazer uma breve revisão da literatura pertinente.

### **3. MÉTODO**

Estudo de caso de paciente atendido primeiramente em consultório particular de gastroenterologista pediátrico e posteriormente no ambulatório de pediatria do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis, SC.

#### 4. RELATO DE CASO

##### ANAMNESE:

Identificação: F.F., 11 anos e 11 meses, masculino, branco, natural de Florianópolis, procedente de São José, com 1 internação anterior, informantes: mãe e paciente.

Queixa principal: diarreia e dor abdominal.

História da doença atual: Aos 5 anos de idade, iniciou com diarreia líquida, sem restos alimentares, algumas vezes com presença de muco e sangue, ocorrendo inúmeras vezes ao dia. Juntamente com o quadro diarreico, apresentava febre, vômitos e dor abdominal em hipogastro. Diante deste quadro sintomatológico, a mãe o levou a vários pediatras, sendo sempre tratado para infecções intestinais. Aos 6 anos, persistindo com o mesmo quadro, foi encaminhado pelo pediatra geral ao gastroenterologista pediátrico, que tomou conduta inicial.

##### Investigação dos diversos aparelhos e sistemas:

- Geral: refere emagrecimento (não sabendo de quanto), palidez e febre. Nega cianose e icterícia.
- Cabeça: cefaléias esporádicas.
- Córdio-pulmonar: refere respiração bucal até os 7 anos, por hipertrofia de adenóide. Nega tosse, expectoração, dispnéia e palpitações.
- Gastrointestinal: vide HDA.
- Gêrito-urinário: nega queixas.
- Sistema nervoso central: nega queixas.



História mórbida pregressa: Teve 1 internação anterior por meningite viral aos 2 anos e 9 meses; nunca se submeteu à cirurgias ou transfusões sanguíneas. Teve varicela aos 11 anos de idade.

História gestacional e do parto: A mãe era secundigesta e secundípara, tendo feito consultas pré-natais mensalmente desde o início da gravidez. Como intercorrências durante a gestação, refere apenas ITU, sendo tratada para isto. Nega uso de fumo, álcool ou outras drogas durante o período gestacional, bem como exposição a Rx. O parto foi cesariana, devido à distócia de trajeto, a termo.

História neonatal: O índice de Apgar no 1º minuto foi 8, não havendo o valor do 5º minuto na carteira de saúde do paciente. Os dados antropométricos foram: peso de 4000 g, estatura de 52 cm, perímetros cefálico e abdominal de 37 cm. Não houve nenhum tipo de intercorrência no período neonatal, tendo recebido alta hospitalar junto com a mãe. A queda do coto umbilical foi com 8 dias de vida.

História alimentar: A mãe relata que o amamentou ao peito exclusivamente até os 4 meses, quando então iniciou com outros alimentos, conforme orientação do pediatra. O desmame total foi aos 2 anos e 9 meses, tendo tomado mamadeira de leite em pó até os 7 anos de idade. Atualmente, a alimentação é do tipo adulto.

Imunizações: De acordo com a carteira de saúde, foram realizadas as seguintes vacinas: Sabin (3+2 reforços), DPT (3+1 reforço), BCG, sarampo (2), MMR (1).

Desenvolvimento neuro-psico-motor: Segundo os dados disponíveis na carteira de saúde, o DNPM foi adequado, tendo iniciado no pré-escolar aos 5 anos e 6 meses. Atualmente está na 6ª série, não tendo repetido nenhum ano.

Histórias sócio-econômica e familiar: Os pais são saudáveis, com idades paterna e materna de 39 e 38 anos, respectivamente; tem 2 irmãos saudáveis. Mora em casa de material com 6 peças e 5 habitantes. Não há tabagistas na casa.

História mórbida familiar: A avó materna tem HAS e hipercolesterolemia e o avô materno tem HAS e DM.

### EXAME FÍSICO GERAL:

- BEG, corado, hidratado, anictérico, acianótico, afebril.
- Fácies normal.
- Peso: 23 kg (entre os percentis 75 e 90- NCHS).
- Altura: 118 cm (percentil 75-NCHS).
- SV estáveis.
- Pele: sem particularidades.
- TCSC: sem particularidades.
- Musculatura: eutrófica.
- Esqueleto: aparentemente sem particularidades.
- Segmento cefálico: sem particularidades; otoscopia e oroscopia normais.
- Pescoço: sem particularidades.
- Tórax: simétrico, ausência de abaulamentos e de retrações, com expansibilidade presente bilateralmente. Ausculta cardíaca e pulmonar dentro da normalidade.

- Abdômen: plano, flácido, sem visceromegalias ou massas palpáveis, RHA presentes, doloroso à palpação profunda em andar inframesocólico. Sinal de Blumberg ausente.

- Órgãos genitais: sem particularidades.

- Membros: ausência de edema, pulsos presentes e simétricos, ausência de lesões.

- Neurológico: lúcido, orientado, contactuante, sem alterações na marcha, força e tônus musculares mantidos, reflexos presentes.

### EVOLUÇÃO:

Frente aos dados colhidos na anamnese, o gastroenterologista pediátrico, solicitou alguns exames laboratoriais e um exame radiológico- trânsito de delgado com duplo contraste.

Os exames laboratoriais foram os seguintes: hemograma, bilirrubinas, fosfatase alcalina, transaminases, anti HIV<sub>1</sub> e HIV<sub>2</sub>, anti HVA, HBsAg, parcial de urina, parasitológico de fezes, coprocultura e coprológico funcional. Os resultados destes exames foram todos normais. O exame radiológico, realizado em 09/03/92, teve como laudo: trânsito de intestino delgado processando-se normalmente; arco duodenal de configuração anatômica; alças jejunais e ileais de topografia, calibre e relevo normais; junção íleo-cólica normal; sinais sugestivos de processo inflamatório de cólon descendente. Sugere realização de enema opaco para complementar a investigação.

Conforme sugestão do radiologista, o pediatra solicitou enema opaco. Este exame foi realizado em 13/03/92 e teve como conclusões: trânsito retrógrado livre; reto e sigmóide de aspecto radiológico normal; os cólons descendente,

transverso e ascendente apresentam-se reduzidos de calibre sem haustrações; há presença de microulcerações no cólon direito; os sinais radiológicos são compatíveis com colite ulcerativa.

Frente a este resultado, o pediatra solicitou endoscopia digestiva baixa - colonoscopia, a qual foi compatível com RCUI, sendo colhido material para biópsia. Esta biópsia confirmou a presença de RCUI. Estes exames foram realizados em maio de 1992.

Nesta mesma época, o paciente fez mais alguns exames laboratoriais, cujos resultados foram: D-xilose (urina): > 20%, VHS: 17 mm, parasitológico de fezes: negativo e coprológico funcional mostrando numerosos leucócitos.

Após o pediatra ter recebido o laudo da colonoscopia, ele solicitou novos exames laboratoriais: VHS, parcial de urina, parasitológico de fezes, coprológico funcional e coprocultura com TSA para *criptosporídio*, *yersinia* e *campylobacter*. Os resultados foram os seguintes: VHS: 17 mm e coprológico funcional com numerosos leucócitos. Os demais exames foram todos normais.

No final deste mesmo mês, apresentou hepatimetria de 10,5 cm. Frente a isto, o pediatra pediu dosagem de transaminases, pesquisa de marcadores virais para hepatite e ultrassonografias abdominal e pélvica. Os valores da TGO e da TGP foram, respectivamente, 51 U/l e 102 U/l. Os marcadores foram todos negativos e a ultrassonografia mostrou aumento do volume do fígado; sinais de aumento da ecogenicidade do parênquima hepático; sinais de doença do parênquima; provável hepatite. O restante deste exame foi normal.

Cerca de 1 mês após a realização destes exames, nova dosagem das transaminases foi colhida. Os valores foram: TGO de 30 U/l e TGP de 52 U/l.

Com a confirmação do diagnóstico de RCUI, em junho de 1992 o paciente começou a tomar a sulfassalazina, obtendo melhora dos sintomas, com redução do número de evacuações diárias e alívio da dor abdominal.

Cerca de 2 meses e meio após o início do tratamento, teve novamente hepatomegalia, agora dolorosa, e a diarreia tornou-se mais frequente.

Continuou com o uso da sulfassalazina e foi reavaliado pelo proctologista em outubro de 1992, que realizou nova colonoscopia. O exame do cólon foi normal, recomendando a manutenção do tratamento por mais 6 meses.

Apesar do uso da sulfassalazina, a evolução da doença foi de remissões e de exacerbações. Em julho de 1993, foi novamente reavaliado pelo proctologista. O exame revelou uma boa evolução com mucosa normal. Sugeriu a suspensão da droga. Entretanto, o pediatra optou pela continuação do tratamento.

Em setembro de 1993, apresentou, mais uma vez, hepatomegalia dolorosa associada à aumento das transaminases ( TGO:146 U/l e TGP:225 U/l). Este quadro foi atribuído ao uso da sulfassalazina.

Em novembro de 1993, foi novamente visto pelo proctologista. Foi realizada retoscopia até 10 cm, que mostrou mucosa ainda com hiperemia e discreta friabilidade, sem presença de muco, microabscessos ou ulcerações. Nesta época, o paciente continuava a evoluir clinicamente com remissões e exacerbações.

A sulfassalazina foi suspensa e as transaminases diminuíram, confirmando que o acometimento hepático tinha sido pelo uso desta droga.

Assim, optou-se por substituí-la pelo 5-ASA , tendo iniciado com esta medicação em dezembro de 1994.

Entretanto, segundo a mãe, não houve melhora do quadro. Diante disto, ela resolveu suspender o tratamento por conta própria 1 mês após o início do mesmo. No período que ficou sem tomar o 5-ASA, a mãe relata que o paciente passou relativamente bem, mas com persistência da diarreia.

No segundo ano após a suspensão da medicação, o paciente passou a ter crises bastante intensas.

Em fevereiro de 1998, realizou nova colonoscopia, que tem como laudo: todo cólon tem mucosa irregular com hiperemia, edema, friabilidade e ulcerações rasas, algumas aftóides, mais em reto e sigmóide, onde o sangramento ao toque é mais freqüente. Aspecto morfológico do cólon é tubular, sem haustrações. Rede vascular submucosa não é visível. Como conclusão, relata: RCUI com atividade inflamatória moderada/severa de longa duração. (Figuras 1 e 2).

Nesta colonoscopia, foram colhidos fragmentos de íleo terminal e de cólon para análise histopatológica.

O resultado desta análise foi o seguinte: quadro histológico compatível com colite ulcerativa, fase ativa. Íleo terminal: alterações inflamatórias leves com afluxo leucocitário predominantemente mononuclear na lâmina própria. Cólon: inflamação acentuada; criptas atróficas, despolarizadas, ramificadas com acentuada redução do número de células caliciformes, com ocasionais abscessos de cripta; na lâmina própria há folículos linfóides volumosos e denso infiltrado predominantemente mononuclear. (Figuras 3, 4, 5, 6, 7 e 8).

Em março de 1998, reiniciou o uso da 5-ASA.

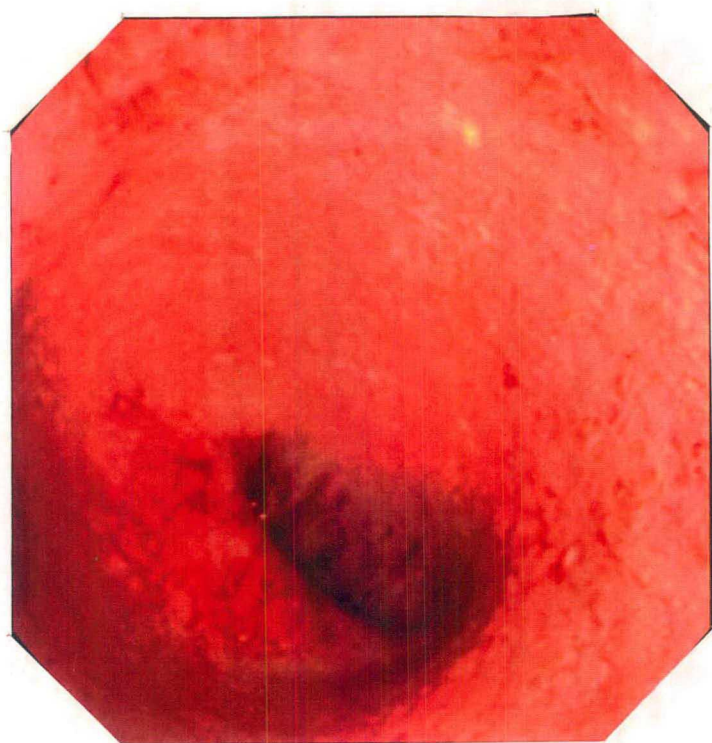
Atualmente, o paciente evolui com remissões e exacerbações dos sintomas intestinais. Encontra-se emagrecido, estando no percentil 10 de peso pelo NCHS (vide apêndice).

Os exames laboratoriais realizados em janeiro e fevereiro de 1998 foram os seguintes: hemograma, VHS, parcial da urina, parasitológico de fezes, coprológico funcional, dosagem de  $\alpha$  1 antitripsina fecal, coprocultura e pesquisas de adenovírus e de rotavírus nas fezes.

O hemograma mostrou:

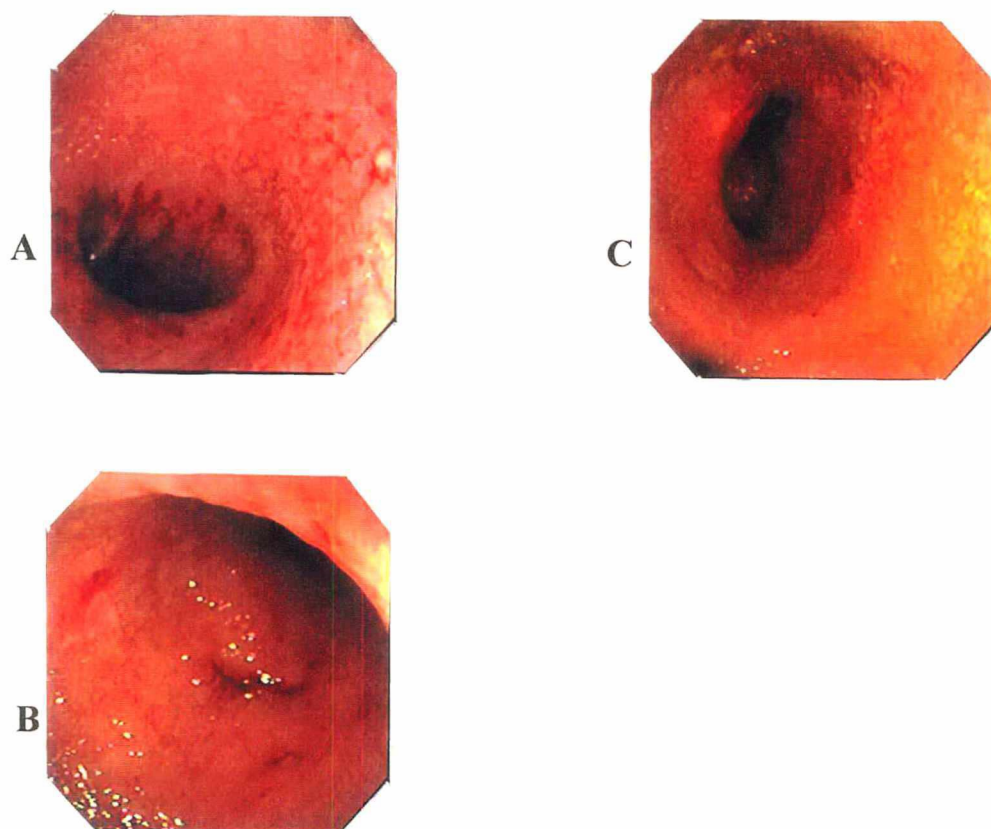
- hematócrito: 36%
- hemoglobina: 11,6 g%
- hemácias: 4.600.000 por  $\text{mm}^3$
- leucócitos: 11.700 por  $\text{mm}^3$ 
  - segmentados: 80%
  - linfócitos: 14%
  - monócitos: 6%

O valor do VHS foi 53mm. O parcial de urina não revelou anormalidades. O parasitológico de fezes foi negativo. O coprológico funcional mostrou: pesquisa de sangue oculto +++, pesquisa de gordura ++ e pesquisa de leucócitos +++++. A dosagem de  $\alpha$  1 antitripsina nas fezes foi superior a 12 mg/g. A coprocultura foi negativa e as pesquisas de adenovírus e de rotavírus foram negativas.



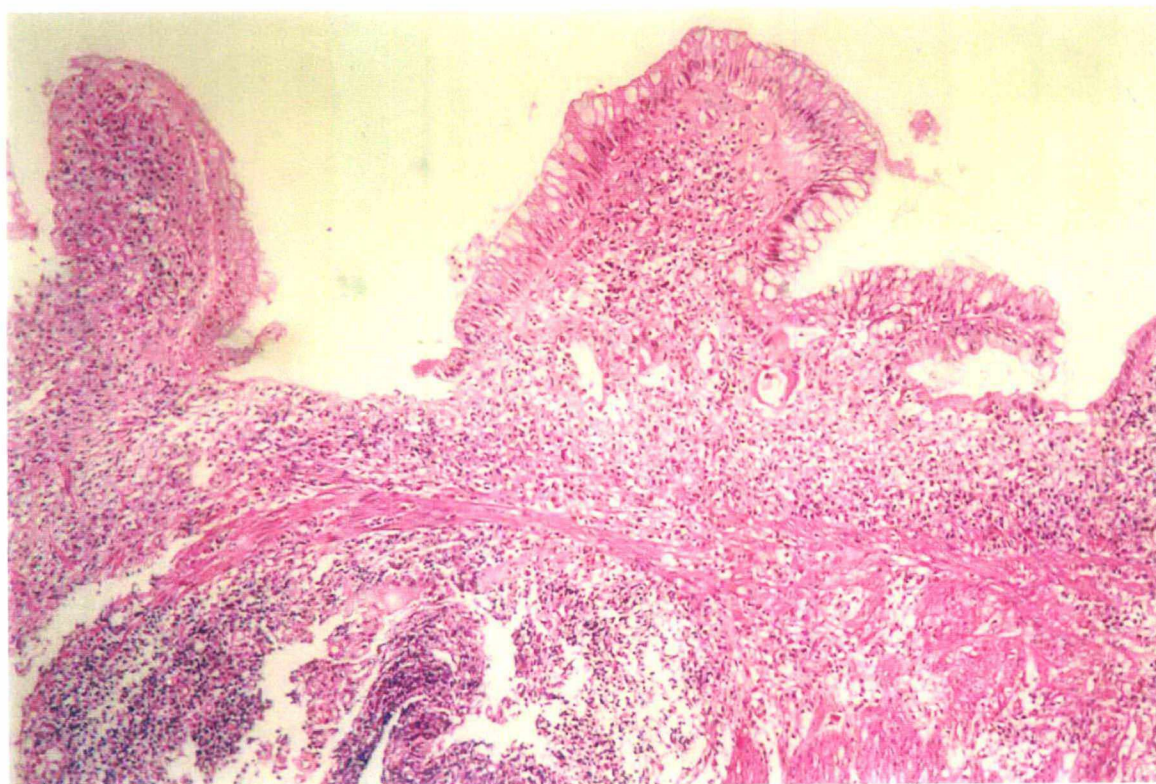
**FIGURA 1** - Reto: edema e hiperemia da mucosa com presença de ulcerações rasas, algumas aftóides.



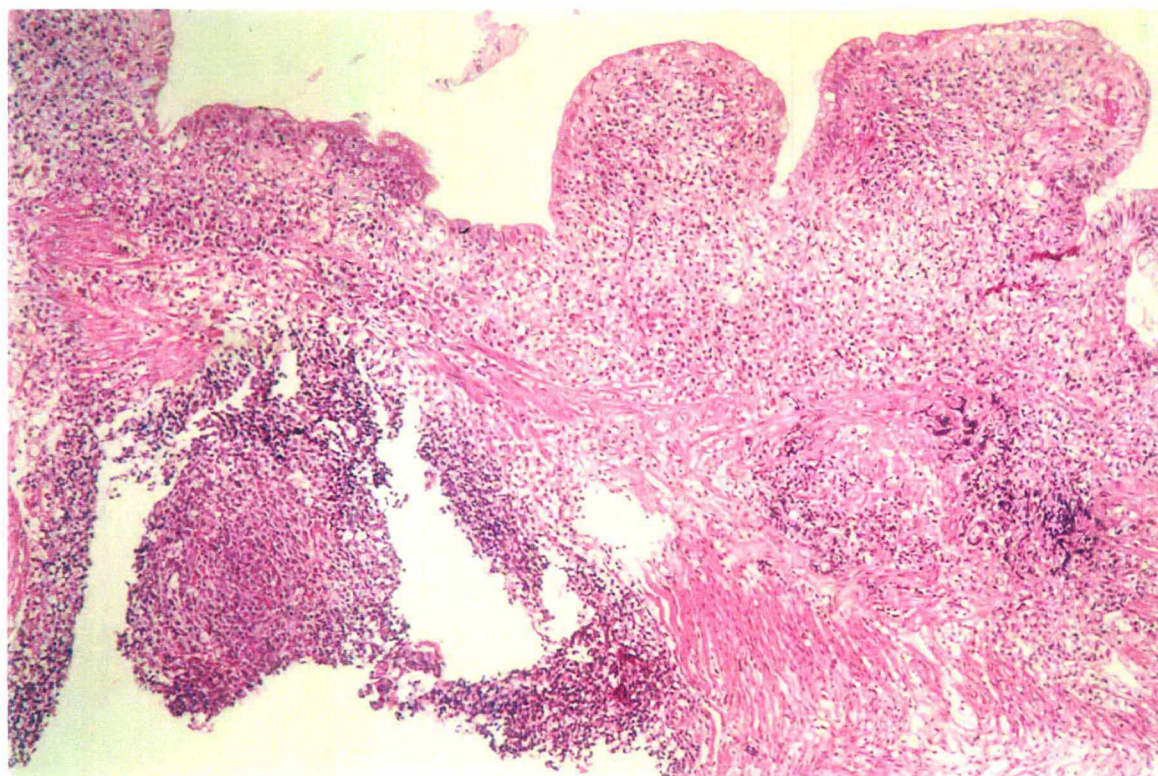


**FIGURA 2-** A: reto, com presença de edema, hiperemia e ulcerações.

B: descendente, com mucosa irregular, edema e hiperemia. C: ceco e ascendente, com as mesmas características de B.

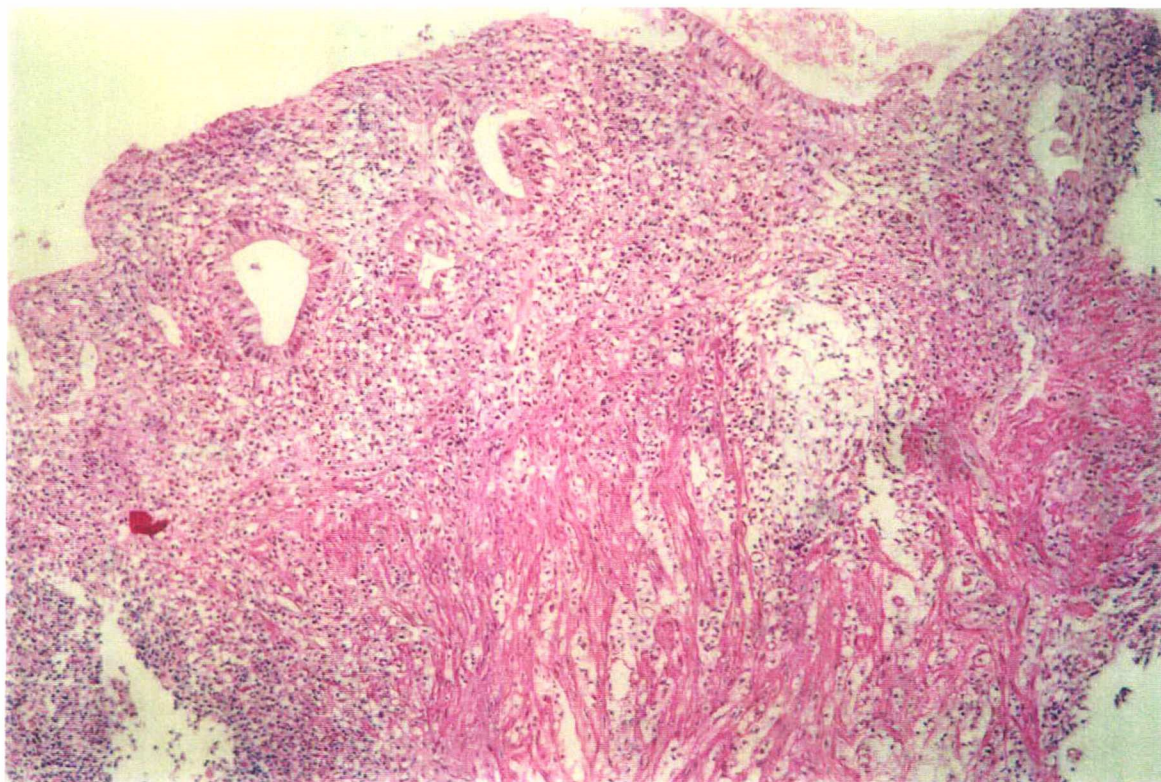


**FIGURA 3** - Mucosa de cólon com processo inflamatório intenso e desaparecimento das glândulas de Lieberkhün.

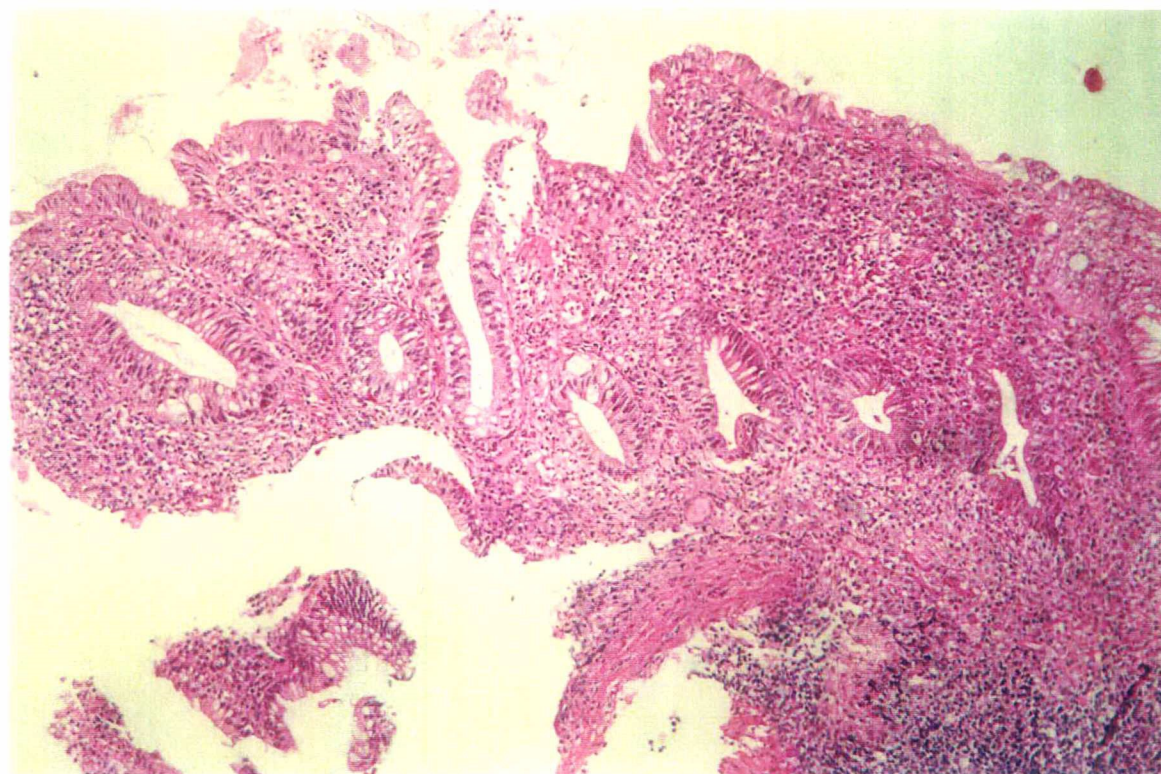


**FIGURA 4** - Mucosa de cólon com áreas de atrofia intensa e formação de pseudo-pólipos.



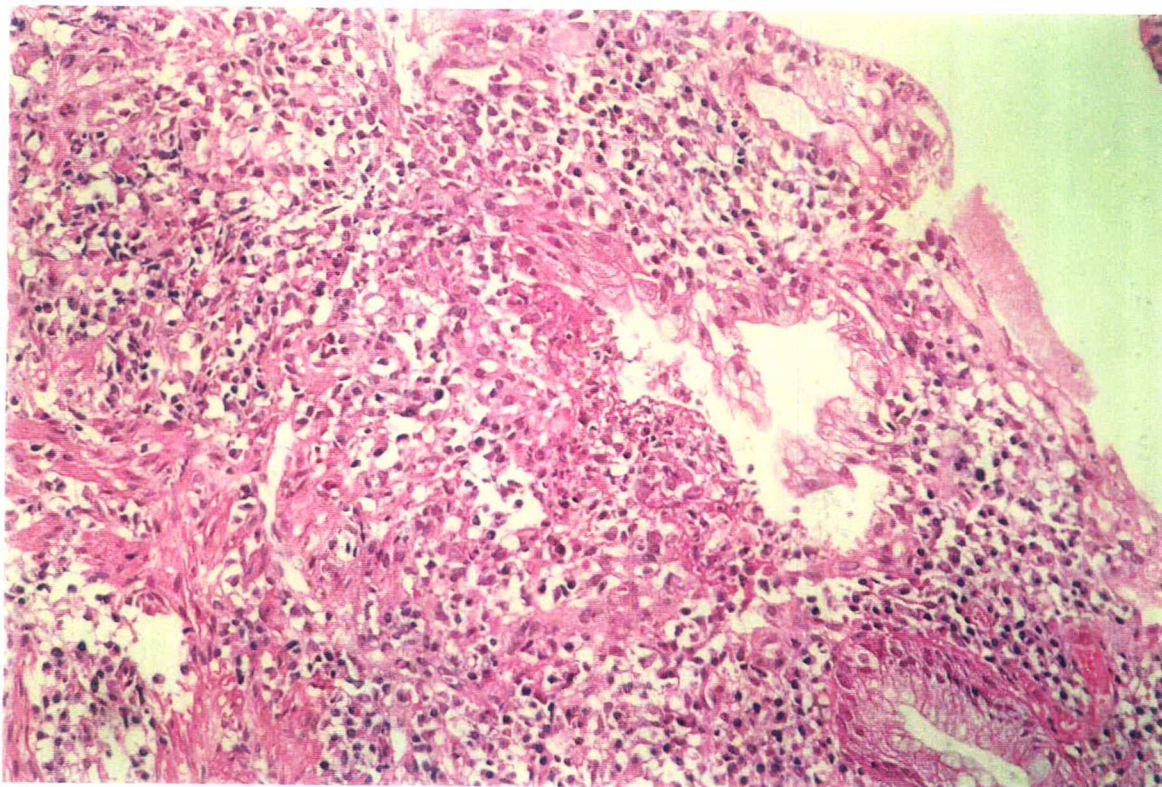


**FIGURA 5** - Mucosa de cólon com exulceração, redução acentuada da produção de muco e processo inflamatório.

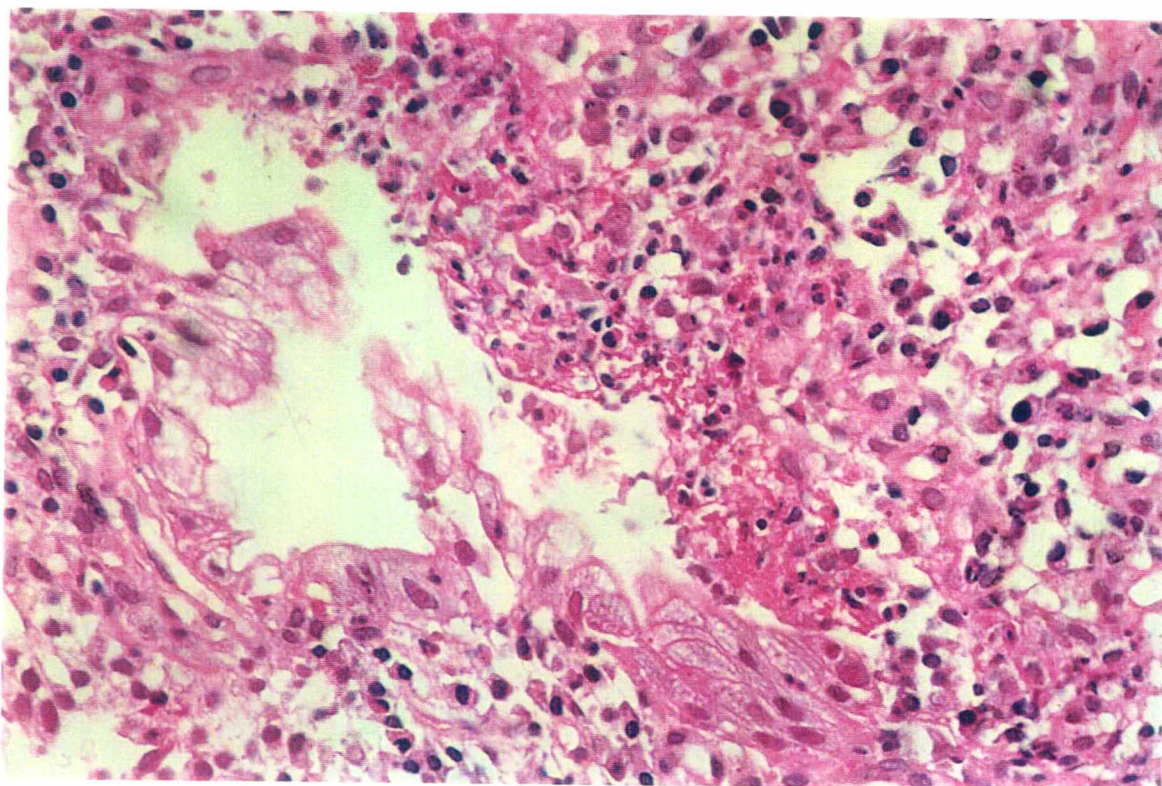


**FIGURA 6** - Idem à figura 5.





**FIGURA 7** - Detalhe da mucosa inflamada, com destruição do epitélio glandular e permeação por granulócitos (abscesso pericríptico).



**FIGURA 8** - Lesão anterior em maior aumento, salientando a destruição do epitélio glandular e a permeação por granulócitos.

## 5. REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1. ASPECTOS GERAIS:

A retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) é uma doença inflamatória crônica do intestino grosso, cuja principal sintomatologia é a diarreia. Juntamente com a doença de Crohn, forma o grupo das doenças intestinais inflamatórias. Foi descrita pela primeira vez em 1875, na Inglaterra, por Wilks e Moxon<sup>1</sup>, como sendo uma doença intestinal inflamatória distinta da colite infecciosa. Sua origem ainda não está bem estabelecida, sendo que algumas teorias tentam explicar sua etiologia.

Segundo alguns autores, sua incidência na Europa e nos EUA varia de 4 a 8 por 100.000 habitantes<sup>2</sup> à 3 a 20 por 100.000 habitantes<sup>3,4</sup>. No Brasil, não dispomos de dados estatísticos sobre a doença.

A frequência da doença entre os sexos é igual, sendo que os brancos são mais acometidos do que os negros e os pardos. Notou-se que a doença tem alta incidência nos judeus não nascidos em Israel<sup>4</sup>.

Quanto ao fator familiar, parece haver uma prevalência maior em parentes de primeiro grau de pacientes com RCUI que na população geral<sup>5</sup>.

### 5.2. ETIOLOGIA:

Como na doença de Crohn, a causa da RCUI permanece desconhecida. As teorias atuais sugerem que a inflamação colônica é resultante de uma resposta inapropriada a fatores externos, como toxinas, agentes infecciosos e antígenos, com subsequente desregulação do sistema imune<sup>1</sup>.

Existem evidências claras que há uma predisposição genética para a ocorrência da RCUI.

Assim, a idéia de que haveria uma fusão destes fatores na etiologia da doença, é bastante aceitável.

Maior incidência em parentes de primeiro grau e em gêmeos monozigóticos reforçam a teoria genética como tendo seu papel na etiologia, embora a natureza dos genes não tenha sido estabelecida até o momento. Alguns trabalhos mostram associação com HLA-BW35 e outros com HLA-B27, sendo que neste último existe relação com a presença de espondilite anquilosante. A associação de RCUI com desordens que têm clara base genética, como síndrome de Turner e anemia falciforme, também corroboram a importância do fator genético na patogênese da doença<sup>1</sup>.

Os fatores ambientais também têm sido considerados na etiologia da RCUI. Embora nenhum agente infeccioso tenha sido identificado, alguns fatores bacterianos podem ter um papel na iniciação ou na perpetuação do processo inflamatório<sup>1</sup>. Alguns autores relatam associação entre alergia ao leite de vaca e RCUI.

Atualmente, existem evidências substanciais de uma participação importante do sistema imunológico na patogênese da doença, seja pela presença de autoanticorpos ou de anticorpos contra antígenos externos.

Algumas pesquisas estão verificando a importância de autoanticorpos epiteliais e de linfócitos citotóxicos reativos contra células colônicas nos pacientes com RCUI.

Encontrou-se, na RCUI, um anticorpo relacionado a antígeno epitelial colônico que também reforça a teoria da auto-imunidade<sup>4</sup>.

Pode ocorrer também uma ativação imune por parte de antígenos externos, como por exemplo agentes infecciosos. Existe ativação de células T e B e de macrófagos. É a célula T que precipita a cascata dos eventos do processo inflamatório. Atualmente, poderia se afirmar que o fator imunológico seria o principal na etiologia da RCUI.

Quanto à possibilidade de uma participação de fatores emocionais, não existem dados que relacionem o lado psicológico dos pacientes com sua doença. O que se sabe é que os fatores emocionais podem afetar a apresentação e o curso da doença<sup>1</sup>.

Diante destas considerações, a hipótese que une todos estes fatores - genéticos, ambientais e imunológicos - torna-se bastante plausível quando se tenta desvendar a etiologia da RCUI.

### 5.3. FISIOPATOLOGIA:

A agressão à mucosa colônica pode ser consequência de uma resposta inflamatória, gerada pela ativação persistente dos linfócitos T localizados na própria mucosa. Esta ativação encontra-se bastante exacerbada na RCUI. Entretanto, o fator que leva à esta ativação permanece desconhecido, existindo teorias que sugerem interação de fatores genéticos do hospedeiro e fatores ambientais.

Além dos linfócitos T, os linfócitos B e os macrófagos também são recrutados<sup>1,4</sup>.

A ativação contínua dos linfócitos T tem o potencial de precipitar uma cascata de eventos mediados por citocininas (como fator de necrose tumoral e interleucina-1). Diretamente, estas citocininas alteram o epitélio e outras



funções da célula mucosa. Efeitos indiretos incluem iniciação da migração de neutrófilos, através da estimulação de uma citocinina quimiotática, como a interleucina-8. Esta vinda de neutrófilos até a mucosa tende a amplificar a fase de resposta inflamatória.

A via final comum deste processo é o influxo de neutrófilos e de outras células inflamatórias para a mucosa . Os neutrófilos são os efetores predominantes na lesão ativa da RCUI e provavelmente mediam a maioria dos danos tissulares.

O ácido araquidônico, que é um ácido graxo originado diretamente de fontes alimentares ou da conversão do ácido linoléico, também exerce seu papel neste processo inflamatório. Através da via da lipoxigenase, ele fornece, entre outras substâncias, o leucotrieno B<sub>4</sub>, que é o mais potente fator quimiotático dentro da mucosa inflamada. O leucotrieno B<sub>4</sub> aumenta a produção de citocininas por parte dos monócitos, contribuindo para amplificação da resposta inflamatória .

Em relação à presença de anticorpos, há relatos recentes de uma possível associação entre anticorpo anticitoplasma neutrofílico (ANCA) e RCUI. A importância fisiopatológica deste anticorpo ainda não é conhecida, mas pode ser manifestação da regulação imune alterada que ocorre na RCUI<sup>4</sup>.

Algumas pesquisas sugerem a existência de um subtipo de auto-anticorpo com potencial patogênico na RCUI. A presença do 40-KD, que é um auto-anticorpo contra antígeno epitelial colônico, nos pacientes com RCUI, reforça a teoria da autoimunidade. Entretanto, estes dados necessitam de confirmação científica<sup>4</sup>.



#### 5.4. QUADRO CLÍNICO DE APRESENTAÇÃO:

O quadro clínico de apresentação da RCUI é variável, de casos leves até uma forma fulminante. Entretanto, a maioria dos pacientes iniciam sua doença insidiosamente com diarreia, comumente com sangue e muco, e hemorragia digestiva baixa<sup>6</sup>. Cerca de 30% dos pacientes tem uma apresentação mais dramática da doença, com sintomas como desconforto periumbilical, diarreia sanguinolenta, urgência fecal, febre e anemia ferropriva<sup>6</sup>.

Outros sintomas digestivos vistos na RCUI são: dor abdominal, tenesmo, náuseas e vômitos, anorexia e sinais de acometimento hepático, como icterícia e hepatomegalia.

Embora a RCUI seja uma doença cujo sítio principal é o cólon, manifestações extraintestinais podem ocorrer.

Dentre estas manifestações as mais comuns são: manifestações articulares, lesões dermatológicas, doença hepatobiliar e manifestações oculares<sup>2,3,4,6,7</sup>.

O acometimento articular está entre as queixas extraintestinais mais frequentes nas crianças com RCUI. Normalmente, o envolvimento é pauciarticular, acometendo grandes articulações como joelhos, tornozelos e quadril. O que se observa com mais frequência é um quadro de artrite, com presença de sinais flogísticos na articulação acometida. Geralmente, existe uma relação entre a atividade artrítica e a atividade da colite<sup>3,7</sup>. Assim sendo, as manifestações articulares costumam melhorar com a instituição do tratamento para a RCUI.

Quanto às lesões dermatológicas, as mais comumente encontradas são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. A incidência destas lesões na RCUI é de 2%<sup>4</sup>.

Em relação à doença hepatobiliar, esta é rara nas crianças com RCUI, ocorrendo em menos de 4% dos pacientes pediátricos. Entretanto, hepatite e pericolangite esclerosante são descritas como manifestações extraintestinais por vários autores<sup>2</sup>.

Manifestações oculares também podem ocorrer no paciente com RCUI. Uveíte, irite e episclerite são raros, ocorrendo em menos de 1% dos casos. O que parece haver é uma relação direta entre a corticoterapia para a RCUI e a frequência de catarata subcapsular posterior e aumento da pressão intraocular. Parece que doses menores de corticóide diminuem as chances de haver aumento da pressão intraocular. Assim, avaliações oftalmológicas devem ser feitas de 6 em 6 meses naquelas crianças que estão recebendo corticoterapia a longo prazo<sup>7</sup>. Outras manifestações extraintestinais incluem: atraso no crescimento, o qual pode ocorrer antes do reconhecimento da RCUI e independente do uso de corticóide, maturação sexual atrasada, perda de peso, deficiência nutricional e doença renal. Esta última representada pela formação de cálculos renais, principalmente de ácido úrico, em cerca de 6% dos pacientes<sup>7</sup> e, mais raramente, por glomerulonefrite.

### 5.5. DIAGNÓSTICO:

Como nos adultos, o diagnóstico de RCUI na faixa etária pediátrica é baseado na história clínica e nos dados laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos<sup>6</sup>.

É de extrema importância que o diagnóstico diferencial com a doença de Crohn seja feito, uma vez que o manejo e o prognóstico podem diferenciar significativamente<sup>7,8</sup>.

No início da investigação, como em toda doença, a coleta de uma boa história é imprescindível, buscando informações sobre todas as características da diarreia e de outros sintomas que possam estar presentes. Importantes também são as histórias familiar e dietética do paciente, a exposição à infecções, o padrão de crescimento e a procura de sintomas extraintestinais. O que chama atenção é uma história de colite de repetição sem causa definida.

Os resultados mais comumente encontrados nos exames laboratoriais gerais solicitados inicialmente são: leucocitose, anemia e trombocitose vistos no hemograma, velocidade de hemossedimentação aumentada, hipoalbuminemia, pesquisa de sangue oculto e de leucócitos fecais positivos e ausência de patógenos infecciosos.

A pesquisa destes patógenos intestinais é uma das primeiras medidas diagnósticas a serem tomadas, visto que é de extrema importância a exclusão de um quadro infeccioso que poderia mimetizar a RCUI. Para tanto, lança-se mão da coprocultura, pesquisando principalmente: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Aeromonas* e *Plesiomonas*. Exame parasitológico de fezes para excluir *Entamoeba histolytica* e pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* também devem ser realizados<sup>1</sup>.

Exames de pesquisa de marcadores podem ser feitos, como por exemplo o do ANCA. Embora os níveis deste marcador não se correlacionem com a atividade, extensão ou duração da doença<sup>4</sup>, eles podem ser úteis na investigação clínica dos pacientes com doença intestinal inflamatória<sup>9</sup>.

Claise et al<sup>10</sup>, encontraram uma sensibilidade de 37% e uma especificidade de 87% do ANCA na RCUI. Proujansky et al<sup>9</sup>, chegaram à sensibilidade de 66% e à especificidade de 84% quando compararam RCUI e Doença de Crohn.

Quanto aos exames radiológicos, o mais usado é o enema opaco. Este exame pode ter resultado normal, nos casos leves da doença, mas pode revelar a extensão da doença e definir estenoses, pseudopólipos e carcinoma <sup>4</sup>. Na fase aguda, podem ser vistas ulcerações finas. Já na fase crônica, há encurtamento do cólon, estreitamento da luz intestinal e perda das haustrações.

É importante salientar que na vigência de doença aguda, este exame está contra-indicado, devido ao risco de piora da doença e de ocorrência de megacólon tóxico, sendo este uma das complicações mais sérias da RCUI.

Entretanto, atualmente o enema opaco já não tem tanta importância no diagnóstico desta doença, podendo ser, seguramente, substituído pela endoscopia digestiva baixa.

Em relação à investigação endoscópica, Grand et al<sup>6</sup> consideram a colonoscopia como sendo o melhor exame diagnóstico para a doença intestinal inflamatória na criança, sendo o procedimento de escolha na investigação inicial da RCUI <sup>7,11</sup>. Além da visualização direta do reto e do cólon, este exame permite retirada de pequenas porções do intestino para análise histológica e é útil para avaliar a escolha dos pacientes que realmente necessitam de colectomia.

Assim como no caso do enema opaco, a colonoscopia é contra-indicada se houver doença aguda, devendo-se então aguardar pelo melhor momento para realização do exame.

Finalmente, o diagnóstico histológico. Quando o endoscopista realiza a colonoscopia de um paciente que tenha sinais endoscópicos sugestivos de RCUI (hiperemia, ulceração e friabilidade da mucosa), ele deve sempre colher amostras do tecido intestinal para análise histopatológica.

As características que o patologista irá encontrar numa amostra de intestino com RCUI são as seguintes: abscesso e atrofia de criptas, processo inflamatório, inicialmente confinado à mucosa, mas que pode se aprofundar até a muscular da mucosa, com intenso infiltrado mucoso de células inflamatórias, depleção de mucina e presença de pseudopólipos, que são as placas inflamatórias da mucosa proeminentes <sup>2,12,13</sup>. Nas fases mais avançadas da doença, ocorre completa destruição da mucosa.

## 5.6. TRATAMENTO:

O tratamento da RCUI tem como objetivos melhorar o estado clínico do paciente bem como manter e/ou recuperar seu estado nutricional. Baseia-se em terapia nutricional, tratamento clínico e tratamento cirúrgico.

Quanto à terapia nutricional, sabe-se que os pacientes com doença leve a moderada sem complicações, podem utilizar uma dieta regular com bastante carboidratos e proteínas, mas com pouca cafeína, fibras e vegetais produtores de gás<sup>4</sup>. Suplementos vitamínicos, de ferro e de folato também são indicados para o paciente com RCUI.

Segundo alguns autores, o uso do ácido eicosapentóico pode ser benéfico se usado como coadjuvante na terapia nutricional. Este ácido pode ser encontrado no óleo de alguns peixes provenientes de águas frias e profundas. A ação do ácido é a de diminuir a produção do leucotrieno B<sub>4</sub><sup>4,14</sup>.

Nutrição parenteral total por períodos de 4 a 6 semanas pode induzir remissão dos sintomas e estimular o crescimento e o desenvolvimento sexual <sup>15</sup>.

Entretanto, o suporte nutricional, seja parenteral seja enteral, é de pouco valor no manejo primário dos pacientes com RCUI <sup>16</sup>.

O tratamento clínico é o de primeira escolha, exceto em certas condições onde o procedimento cirúrgico é o primeiro a ser utilizado como em casos de perfuração intestinal, hemorragia incontrolável maciça e megacólon tóxico.

Dentre o arsenal farmacológico disponível para o tratamento da RCUI, temos: os corticóides, a sulfassalazina, o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e os agentes imunossupressores como a azatioprina, o 6 mercaptopurina, a ciclosporina e o metotrexate.

Os corticóides são mais eficazes no tratamento da doença ativa. Eles têm propriedades antiinflamatórias, agindo na inibição da liberação de ácido araquidônico e na diminuição da produção de citocininas. Ainda hoje, eles permanecem sendo um dos melhores tratamentos para a doença intestinal inflamatória nas crianças e adolescentes, sendo bastante efetivos se usados em doses suficientes para obter rápida remissão da doença <sup>6</sup> . Entretanto, o corticóide deve ser usado com cautela e de modo correto nas crianças , uma vez que ele tem impacto negativo sobre o crescimento. Dependendo da gravidade da doença, o corticóide pode ser usado pelas vias endovenosa ou oral. Se usado pela via endovenosa, o corticóide é a metilprednisolona ou a hidrocortisona. Para uso oral , é a prednisona. Para doença localizada distalmente, enemas de retenção com hidrocortisona ou prednisona podem ser usados, sendo melhor tolerados pelos adolescentes <sup>6,7</sup> .

É sabido que o corticóide melhora bastante o aspecto clínico da doença. Entretanto, esta remissão pode não ser acompanhada de remissão endoscópica e dificilmente existe melhora histológica com cicatrização da mucosa <sup>17</sup>.

A sulfassalazina é a terapia padrão para a RCUI suave <sup>7</sup> . Foi a primeira droga descoberta com eficácia comprovada no tratamento da RCUI. É composta pela sulfapiridina e por um agente antiinflamatório, o ácido 5-aminossalicílico .

É uma droga que não é absorvida no intestino delgado, sendo degradada em seus dois componentes no cólon, sob ação das bactérias ali presentes. A sulfapiridina é apenas o carreador, sendo absorvida pela mucosa e metabolizada. É responsável pelos efeitos colaterais da droga.

O componente 5-ASA age topicamente e é absorvido em pequena quantidade pelo cólon, sendo seu restante eliminado nas fezes. Corresponde à fração ativa da sulfassalazina. O efeito antiinflamatório do 5-ASA é o de inibir a síntese de prostaglandinas na mucosa colônica inflamada.

Efeitos colaterais pelo uso da sulfassalazina são vistos em 10 a 40% dos pacientes. Dentre estes efeitos, podemos encontrar: anorexia, náuseas e vômitos, piora da diarreia, dor abdominal, cefaléia, rash cutâneo, leucopenia, trombocitopenia, anemias hemolíticas e aplástica, pancreatite, pneumonite, hepatotoxicidade e oligospermia. O uso da sulfassalazina interfere na absorção do ácido fólico, sendo recomendada a suplementação desta substância durante o uso desta droga.

Devido aos efeitos colaterais da sulfassalazina ocorrerem pela presença da sulfapiridina, pesquisas foram feitas procurando utilizar somente a porção 5-ASA como medicamento para a RCUI. Assim, estas drogas são uma alternativa naqueles pacientes que têm efeitos colaterais tão intensos a ponto de tornar necessária a suspensão da droga e até mesmo nos pacientes que não respondem ao uso da sulfassalazina<sup>6</sup>. A principal vantagem é a toxicidade diminuída, em comparação com a sulfassalazina. Tratamento tópico, através de enema usando o 5-ASA, parece ser eficaz nos casos de doença distal.

Nas crianças corticóide-dependentes ou naquelas com doença refratária ao uso de corticóide, a terapia imunossupressora é uma opção de tratamento. A azatioprina e o 6 mercaptopurina são os imunossupressores mais estudados e

utilizados nos pacientes pediátricos com RCUI<sup>6</sup>. São considerados seguros e eficazes, atingindo uma taxa de remissão de 70%.

A azatioprina é metabolizada em 6 mercaptopurina in vivo, sendo este o provável componente ativo daquela droga.

As complicações devido ao uso destas drogas são raras nas crianças, dificilmente exigindo a suspensão do seu uso<sup>7</sup>. Entretanto, é necessária monitorização laboratorial hematológica e hepática durante o tratamento. Efeitos colaterais imediatos incluem reações alérgicas e pancreatite aguda<sup>6</sup>.

A ciclosporina tem sido utilizada em alguns casos de RCUI severa refratária ao uso de corticóides<sup>6,7</sup>. Melhora clínica é vista dentro de 7 a 10 dias em 60-70% dos pacientes. Entretanto, após algum tempo de tratamento, os pacientes acabam tendo que ir à cirurgia por falha no tratamento clínico. Assim, o benefício a longo prazo desta terapia intensiva e cara é incerto<sup>7</sup>. A ciclosporina pode causar potentes efeitos colaterais como hipertensão, hirsutismo, tremores, convulsões e insuficiência renal<sup>7</sup>. Em vista disto, ela é usualmente utilizada temporariamente nos pacientes nos quais o tratamento cirúrgico está planejado<sup>15</sup>.

Ramakrishna et al<sup>18</sup> testaram o uso combinado de ciclosporina e de azatioprina ou 6 mercaptopurina em pacientes com doença intestinal inflamatória corticóide-resistentes, objetivando confirmar se a combinação destas drogas permitiria a manutenção da remissão induzida pela ciclosporina. As conclusões deste trabalho foram que a ciclosporina é segura e eficaz no tratamento da doença e que a azatioprina ou o 6 mercaptopurina, se iniciados precocemente, são úteis na manutenção da remissão da doença.



Em relação ao metotrexate, parece que seus efeitos são mais consistentes nos pacientes com doença de Crohn. Seu papel na doença intestinal inflamatória ainda não está bem definido<sup>7</sup>.

Quanto ao tratamento cirúrgico, este é curativo na RCUI, quando se faz proctocolectomia total<sup>3,4,6</sup>. A cirurgia é necessária em cerca de 25% dos pacientes.

Langholz et al<sup>19</sup>, em um estudo sobre a doença intestinal inflamatória com início na infância, acharam um predomínio do sexo feminino entre os pacientes que necessitaram de colectomia. Concluíram também que a presença de sintomas sistêmicos, como perda de peso e febre na época do diagnóstico, era um fator a favor da necessidade de cirurgia.

As indicações imediatas para cirurgia são: megacólon tóxico, perfuração intestinal e hemorragia maciça. Indicações para cirurgia eletiva são: doença intratável, retardo de crescimento e profilaxia para câncer<sup>2,3,4,7,15,20,21</sup>.

Sabe-se que a severidade da doença na sua apresentação é um importante fator de risco para colectomia nos primeiros 5 anos após o diagnóstico<sup>22</sup>.

A técnica cirúrgica preferida para as crianças é a pancolectomia com anastomose ileoanal e construção de uma “bolsa” de reservatório de um segmento do íleo, podendo-se realizar a anastomose no momento da colectomia ou mais tarde<sup>3</sup>.

A qualidade de vida após a cirurgia é muito boa e a maioria dos sintomas extraintestinais melhoram após a colectomia, com reversão do retardo de crescimento se a cirurgia for realizada antes da puberdade<sup>4,20</sup>.

### 5.7. PROGNÓSTICO:

A expectativa de vida para os pacientes portadores de RCUI é similar à da população em geral<sup>4</sup>. Entretanto, a maioria dos casos que começam na infância tendem a ser intensos em atividade e em grau de envolvimento<sup>2,3</sup>.

Stewénius et al<sup>23</sup> encontraram em seu estudo uma taxa de recidiva de 70% para RCUI dez anos após o diagnóstico.

Sabe-se que a extensão da doença muda com o passar do tempo em aproximadamente 50% dos pacientes<sup>23,24</sup>. Pode haver também transformação displásica, o que poderia levar à neoplasia intestinal<sup>4,25</sup>. Nos casos já confirmados de displasia ou neoplasia, a colectomia está indicada.

Devido a este risco de transformação neoplásica, vigilância com colonoscopia deve ser feita, iniciando-se 10 anos após o aparecimento da doença<sup>4,25</sup>.

## 6. DISCUSSÃO

Em algumas partes do mundo onde os dados relacionados à saúde da população são registrados com propósitos epidemiológicos, vários relatos têm mostrado um aumento da incidência das doenças intestinais inflamatórias nos últimos anos.

No Brasil, não existem dados estatisticamente confiáveis, mas a doença continua sendo diagnosticada nos centros maiores por pediatras especializados.

Portanto, frente a um quadro de episódios freqüentes de colite nas quais não existam causas definidas para o quadro sintomatológico, a RCUI deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial, independente da idade do paciente.

A RCUI é uma doença cujo diagnóstico definitivo é feito através de análise histopatológica de biópsias do reto e do cólon colhidas através de endoscopia digestiva baixa (retossigmoidoscopia ou colonoscopia).

Uma vez diagnosticada, inicia-se o tratamento, visando melhorar os sintomas e o estado geral do paciente. É de grande importância o auxílio psicológico para os pacientes portadores de RCUI, principalmente se estes forem crianças ou adolescentes jovens.

Este trabalho relatou um caso de paciente pediátrico que teve sua doença diagnosticada há quase 6 anos, estando , na época com 6 anos de idade. A história do paciente era de um quadro de colites de repetição, sem causa determinada. Foi encaminhado ao gastroenterologista pediátrico, que, frente à esta história, considerou a hipótese de doença intestinal inflamatória. Ele solicitou alguns exames laboratoriais, para excluir outras possíveis etiologias, e uma colonoscopia. Esta foi realizada, com retirada de material para análise

histopatológica, que confirmou processo inflamatório crônico do reto e do cólon, com características de RCUI.

Assim, com o diagnóstico confirmado, começou a tomar sulfassalazina, obtendo melhora da sintomatologia intestinal.

Cerca de 1 ano após ter iniciado com a sulfassalazina, teve um quadro de hepatomegalia dolorosa acompanhada de aumento das transaminases. Este quadro foi atribuído ao uso da sulfassalazina, a qual foi, então, retirada.

O pediatra optou por iniciar com o uso do 5-ASA. Entretanto, segundo a mãe, não houve melhora do quadro. Diante disto, ela resolveu, por conta própria, parar a medicação. O paciente ficou 2 anos sem tomar o 5-ASA.

Em fevereiro de 1998, realizou nova colonoscopia, que teve como conclusão: RCUI com atividade inflamatória moderada/severa de longa duração.

O exame histopatológica mostrou processo inflamatório acentuado com atrofia de criptas e redução do número de células caliciformes.

Em março de 1998, voltou a tomar o 5-ASA.

Atualmente, o paciente evolui com remissões e exacerbações dos sintomas intestinais.

## REFERÊNCIAS

1. Leichtner AM, Jackson WD, Grand RJ. Ulcerative colitis. *In*: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Schmith JA, Watkins JB. Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mosby; 1996. p.712-25.
2. Barbieri D, Koda YKL. Retocolite ulcerativa inespecífica. *In*: Marcondes E. Pediatria Básica. 8<sup>a</sup> ed. São Paulo: Sarvier; 1992. p.1198-1202.
3. Ulshen M. Doença intestinal inflamatória: colite ulcerativa crônica. *In*: Behrmann RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE. Tratado de Pediatria. 15<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.1253-6.
4. Rzetelna H, Alves JG. Colite ulcerativa. JBM 1995; 68(3):206-22.
5. Kitahora T, Utsunomiya T, Yokota A. Epidemiological study of ulcerative colitis in Japan: incidence and familial occurrence. J Gastroenterol 1995; 30 (Suppl 8):5-8.
6. Grand RJ, Ramakrishna J, Calenda KA. Inflammatory bowel disease in the pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24(3):613-32.
7. Kirschner BS. Ulcerative colitis in children. Pediatr Clin North Am 1996; 43(1)235-54.
8. Kaufmann SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92(7):1209-12.
9. Proujansky R, Fawcett PT, Gibney KM, Treem WR, Hyams JS. Examination of antineutrophil cytoplasmic antibodies in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17(2):193-7.

- 10.Claise C, Johanet C, Bouhnik Y, Kapel N, Homberg JC, Poupon R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in autoimmune liver and inflammatory bowel disease . *Liver* 1996; 16(1):28-34.
- 11.Jobling JC, Lindley KJ, Youssef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease – white cell scanning, radiology and colonoscopy. *Arch Dis Child* 1996; 74(1)22-26.
- 12.Konuna Y, Tanaka M, Saito H, Munakata A, Yoshida Y. A study of the histological criteria for ulcerative colitis: retrospective evaluation of multiple colonic biopses. *J Gastroenterol* 1995; 30(20):189-94.
- 13.Dayal Y, DeLellis RA. Trato gastrintestinal. *In: Patologia Estrutural e Funcional*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan; 1991. p.729-31.
- 14.Fischer SE. Nutritional therapy of chronic ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(2):224.
- 15.Sondheimer JM. Gastrointestinal tract. *In: Hay Jr. WW, Groothuis JR, Hayward AR, Levin MJ. Current Pediatrics: Diagnosis & Treatment*. 13<sup>rd</sup>. Stamford. Appleton & Lange. 1997. p.564-7.
- 16.Oliva MM, Lake AM. Nutritional considerations and management of the child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1996; 12(3):151-8.
- 17.Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, Williams CB, Walker-Smith JA. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroid in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22(4):373-9.
- 18.Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nurt* 1996; 22(3):296-302.

- 19.Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in the childhood. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(2):139-47.
- 20.El Baba M, Lin CH, Klein M, Tolia V. Outcome after surgical intervention in children with chronic inflammatory bowel disease. *Am Surg* 1996; 62(12):1014-7.
- 21.Rivosecchi M, Luchetti MC, Dall'Oglio L, Ponticelli A, Federici G, Zaccara A, et al. Ulcerative colitis in children under 10 years of age: medical and surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96(3):104-7.
- 22.Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich J, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996; 129:81-8.
- 23.Stewénus J, Adnerhill I, Ekelund GR, Florén CH, Fork FT, Janzon L, et al. Risk of relapse in new cases of ulcerative colitis and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(9):1019-25.
- 24.Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:206-6.
- 25.Åhsgren L, Jonsson B, Stenling R, Rutegård J. Prognosis after early onset of ulcerative colitis: a study from an unselected patient population. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40(5):467-70.

## RESUMO

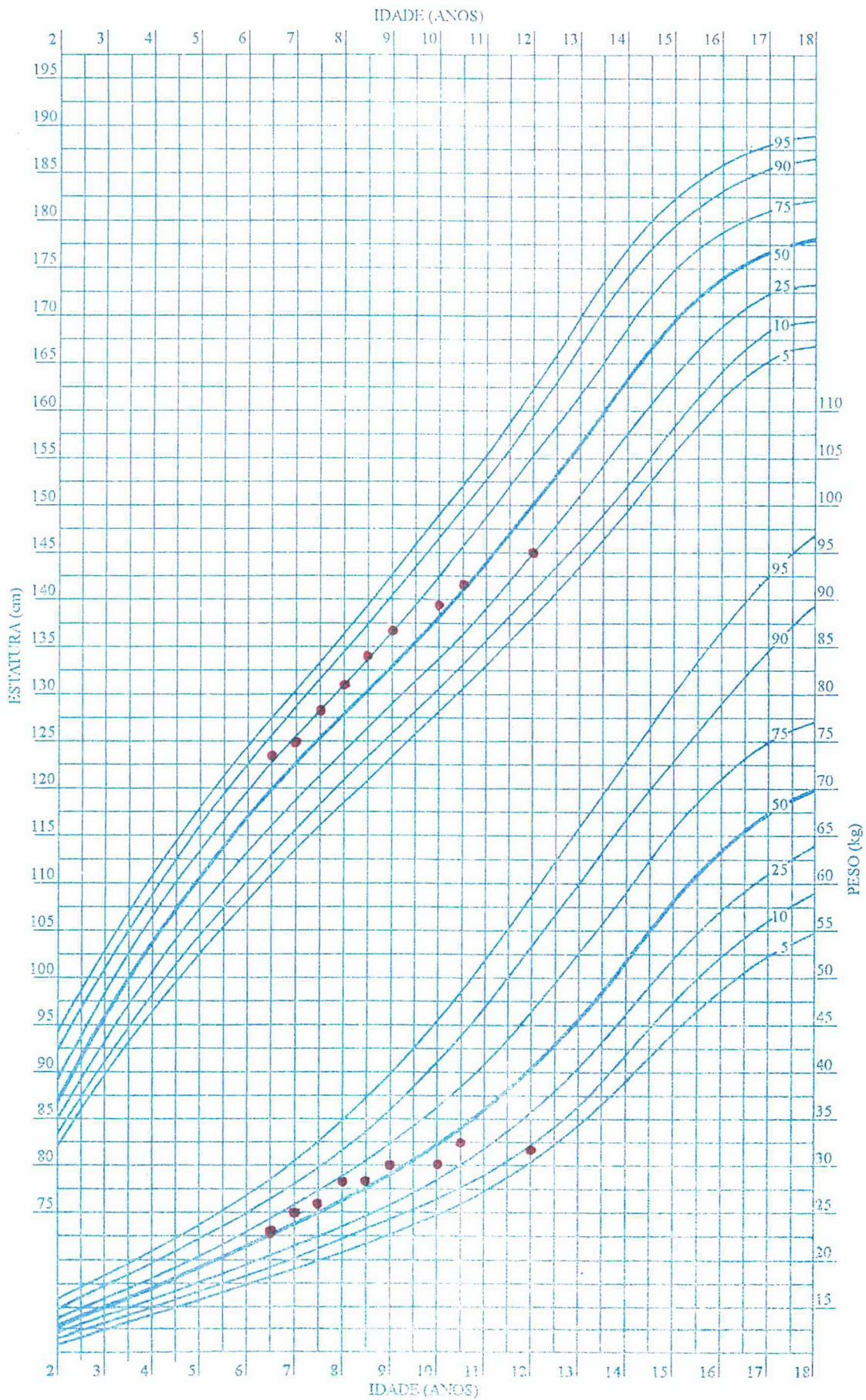
A RCUI é uma doença intestinal inflamatória de caráter crônico, que acomete predominantemente o intestino grosso. Traduz-se clinicamente por episódios de diarreia, comumente com muco e sangue. Sua etiologia permanece obscura, mas acha-se que há uma forte participação do sistema imunológico na sua gênese. O diagnóstico definitivo é feito através de análise histopatológica de amostras de reto e de cólon colhidas através de endoscopia digestiva baixa. O tratamento pode ser clínico (paliativo) ou cirúrgico (curativo). Relatamos um caso de paciente de quase 12 anos de idade, portador de RCUI diagnosticada há 6 anos. A doença foi comprovada através de colonoscopia com biópsia. Apesar do tratamento, ele evolui com remissões e exacerbações dos sintomas, que é a característica principal da doença. É de extrema importância a lembrança deste diagnóstico frente a paciente com quadro diarreico persistente sem causa definida.



## SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease, that occurs in the large bowel. It is characterized by diarrhea periods usually with slime and blood. Its origin is unknown, it is obscure, but there is, probably, a strong participation of the immunologic system in its genesis. The definitive diagnosis is done using a histopathological analysis from rectum and colon gathered from the down digestive endoscopy. The treatment can be a clinic (palliative medicine) or a surgical (curative) one. We reported a case about a twelve-years-old patient with UC diagnosed six years ago. The disease was proved by colonoscopy and biopsy. Although treatment, the disease increases with some remissions and exacerbations of symptom, the disease main characteristic. It is extremely important to remind about this diagnosis in cases of patients with persistent diarrheic situation without a definitive cause.

**APÊNDICE**  
**MENINOS - 2 a 18 anos**  
 (NCHS - PERCENTIS)



TCC  
UFSC  
CM  
0348

N.Cham. TCC UFSC CM 0348

Autor: Lucena, Patrícia M

Título: Retocolite ulcerativa inespecifi



972803799

Ac. 253502

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM